

# vareniclin

MUDr. Eva Králíková, CSc. | Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK  
a Centrum léčby závislosti na tabáku III. interní kliniky VFN, Praha

## Úvod

Závislost na tabáku je chronické, recidivující onemocnění, a kouření cigaret je v roce 2006 příčinou přibližně 5 milionů úmrtí, v ČR 18 000. Kouření cigaret je nejvýznamnější příčina mortality a morbidit ve světě, již lze předejít.<sup>1</sup> Jako reakci na tuto „pandemii“ doporučuje medicína založená na důkazech<sup>2,3</sup> i Světová zdravotnická organizace (WHO),<sup>4</sup> aby léčba závislosti na tabáku byla dostupná v rámci zdravotních systémů. Rozvoj farmakoterapie bude kromě cílené a důsledné kontroly tabáku nepochybně velkou pomocí, jak tuto pandemii zvládnout.

## Charakteristika

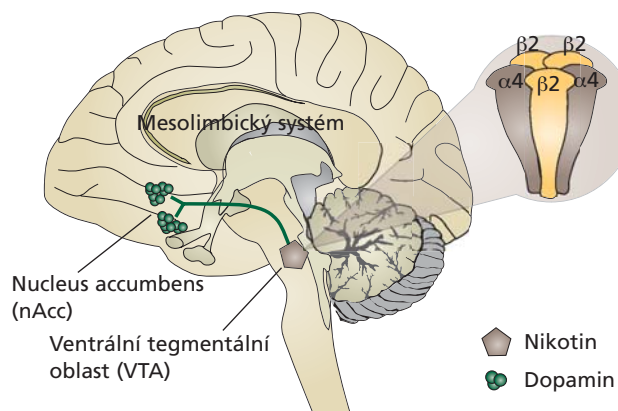
Vareniclin je prvním lékem, který neobsahuje nikotin a byl cíleně vyvinut k léčbě závislosti na tabáku. Je parciálním agonistou  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotinových receptorů. Jedna bílá potahovaná tableta obsahuje vareniclinum (vareniclin) 0,5 nebo 1,0 mg ve formě tartarátu. Pomocnými látkami jsou v jádru tablety mikrokrytalická celulóza, hydrogenfosforečnan vápenatý, sodná sůl kroskarmelózy, koloidní bezvodý oxid křemičitý a magnesium stearát, v potahové vrstvě tablety hypromelóza, oxid titaničitý (E171), makrogoly a triacetin.

V EU byl vareniclin registrován 29. 6. 2006 pod názvem Champix, v USA jej Úřad pro potraviny a léčiva (FDA) schválil 10. 5. 2006 pod názvem Chantix a je zde k dispozici od 31. 7. 2006.

## Mechanismus účinku

Vareniclin se s vysokou afinitou a selektivitou váže na neuronální acetylcholin-nikotinové receptory  $\alpha 4\beta 2$ . Jeho účinnost při léčbě závislosti na tabáku je výsledkem aktivity

obrázek 1 Schéma umístění nikotinových acetylcholinových receptorů v mozku



na tomto subtypu nikotinových receptorů, kde vareniclin svým navázáním vykazuje agonistickou aktivitu, přičemž zároveň brání nikotinu, aby se na receptory navázal (antagonistická aktivita). Tím jednak zabráňuje abstinčním příznakům z nedostatku nikotinu, jednak znemožní obvyklý pocit odměny po případně vykouřené cigaretě.<sup>5,6</sup>

## Farmakologické vlastnosti

### Farmakodynamika

Elektrofyzilogické studie *in vitro* a neurochemické studie *in vivo* prokázaly, že se vareniclin váže na  $\alpha 4\beta 2$  neuronální nikotinové acetylcholinové receptory (nAChR) a stimuluje aktivitu zprostředkovanou těmito receptory, ovšem na významně nižší úrovni než nikotin. Nikotin soutěží o stejná vazebná místa  $\alpha 4\beta 2$  nAChR, ke kterým má vareniclin vyšší afinitu. Proto může vareniclin účinně blokovat schopnost nikotinu plně aktivovat receptory  $\alpha 4\beta 2$  a mesolimbický dopaminergní systém, což je neuronální mechanismus, který je podkladem pro upevnění návyku a pocit odměny prožívaný při kouření. Vareniclin je vysoce selektivní a váže se silněji na  $\alpha 4\beta 2$  subtyp receptorů než na jiné běžné nikotinové receptory nebo na nenikotinové receptory a transportéry.

Předpokládá se, že účinnost při odvykání kouření je dána částečným agonistickým účinkem vareniclinu na niko-

tabulka 1 Vybrané farmakokinetické parametry vareniclinu

Parametr	Hodnota
Čas k dosažení maximální plazmatické koncentrace – $T_{max}$	3–4 h
Distribuční objem – $V_d$	415 l
Vazba na plazmatické bílkoviny	< 20 %
Biologický poločas eliminace – $t_{1/2}$	24 h

tinovém receptoru  $\alpha 4\beta 2$ , kde jeho navázání vyvolává účinek dostatečný k úlevě od abstinenčních symptomů (agonistická aktivita), a zároveň snižuje odměňující a posilující účinky kouření tím, že zabraňuje navázání nikotinu na receptory  $\alpha 4\beta 2$  (antagonistická aktivita).<sup>5,6</sup>

### Farmakokinetika

**Absorpce:** Maximální plazmatické koncentrace vareniclinu je dosaženo obvykle během 3–4 hodin po perorálním podání. Při opakovaném podávání zdravým dobrovolníkům bylo rovnovážného stavu dosaženo během 4 dnů. Absorpce je po perorálním podání téměř úplná a systémová dostupnost je vysoká. Na perorální biologickou dostupnost vareniclinu nemá vliv jídlo ani denní doba, kdy je dávka podána.

**Distribuce:** Vareniclin je distribuován do tkání, včetně mozku. Zdánlivý distribuční objem je v rovnovážném stavu průměrně 415 litrů (CV = 50 %). Vazba vareniclinu na plazmatické bílkoviny je nízká ( $\leq 20$  %) a nezávisí na věku ani na funkci ledvin. U hlodavců vareniclin prochází placentou a je vylučován do mléka.

**Biotransformace:** Pouze malá část vareniclinu je biotransformována, 92 % se v nezměněné podobě vylučuje močí a méně než 10 % se vylučuje v podobě metabolitů. K méně významným metabolitům v moči patří N-karbamoylglukuronid a hydroxyvareniclin. V oběhu se 91 % vareniclinu nachází v nezměněné podobě. Méně významnými metabolity v oběhu jsou vareniclin N-karbamoylglukuronid a N-glukosylvareniclin.

**Eliminace:** Biologický poločas eliminace vareniclinu je přibližně 24 hodin. Renální eliminace vareniclinu se uskutečňuje primárně glomerulární filtrací zároveň s aktivní tubulární sekrecí prostřednictvím transportéru organických kationtů OCT2.

Vareniclin vykazuje po jedné (0,1–3 mg) nebo opakovaných (1–3 mg/den) dávkách lineární kinetiku.

**Farmakokinetika u zvláštních populací pacientů:** Nejsou žádné klinicky významné rozdíly ve farmakokinetice vareniclinu s ohledem na věk, rasu, pohlaví, statut kouření či užívání souběžné medikace, jak se ukázalo ve zvláštních farmakokinetických studiích a v populačních farmakokinetických analýzách. Farmakokinetika vareniclinu by neměla být ovlivněna ani u pacientů s poškozením jater vzhledem k absenci významného jaterního metabolismu. U osob s mírným poškozením ledvin byla farmakokinetika vareniclinu nezměněna (clearance kreatininu > 50 ml/min a 80 ml/min). U pacientů se středně těžkým poškozením

ledvin (clearance kreatininu  $\geq 30$  ml/min, a  $\leq 50$  ml/min) se expozice vareniclinu zvyšovala 1,5krát ve srovnání s osobami s normální funkcí ledvin (clearance kreatininu > 80 ml/min). U osob s těžkým poškozením ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) stoupla expozice vareniclinu 2,1krát. U osob v terminálním stadiu onemocnění ledvin byl vareniclin účinně odstraněn hemodialýzou.

**Starší pacienti:** Farmakokinetika vareniclinu u starších pacientů s normální funkcí ledvin (ve věku 65–75 let) je podobná farmakokinetice u mladších dospělých.

**Dospívající:** U 22 dospívajících pacientů (12–17 let včetně), kteří dostávali jednorázové dávky 0,5 mg a 1 mg vareniclinu, byla farmakokinetika vareniclinu přibližně úměrná dávkám 0,5 mg a 1,0 mg. Systémová expozice hodnocená pomocí  $AUC_{0-\infty}$  a renální clearance vareniclinu byly srovnatelné jako u dospělých. V porovnání s dospělou populací byl u dospívajících pozorován 30% nárůst  $c_{max}$  a kratší biologický poločas eliminace (10,9 h).

Studie *in vitro* prokázaly, že vareniclin neinhibuje izoenzymy cytochromu P-450 ( $IC_{50} > 6\ 400$  ng/ml). Mezi testované izoenzymy P-450 patřily: 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 a 3A4/5. Ani v lidských hepatocytech vareniclin *in vitro* neindukoval aktivitu izoenzymů 1A2 a 3A4 cytochromu P-450. Proto vareniclin pravděpodobně neovlivňuje farmakokinetiku složek, které jsou primárně metabolizovány izoenzymy cytochromu P-450.<sup>5</sup>

### Klinické studie

Účinnost vareniclinu při odvykání kouření byla doložena ve třech klinických hodnoceních s chronickými kuřáky cigaret (> 10 cigaret denně). Celkem 2 619 pacientů užívalo vareniclin v dávce 1 mg 2x denně (titrované během 1. týdne), 669 pacientů užívalo bupropion 150 mg 2x denně (také titrováno) a 684 pacientů užívalo placebo.

Dvě identické dvojité zaslepené studie prospektivně porovnávaly účinnost vareniclinu (1 mg 2x denně), postupně uvolňovaného bupropionu (150 mg 2x denně) a placebo při odvykání kouření. V těchto 52týdenních studiích pacienti užívali lék po dobu 12 týdnů a poté následovala 40týdenní fáze bez léčby.

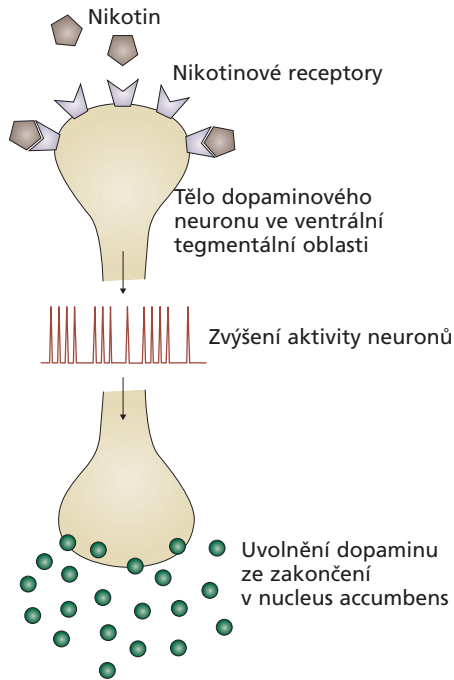
V obou studiích byla hodnocena primárně nejprve čtyřtýdenní dlouhodobá abstinence (4W-CQR – 4-week continuous quit rate) od 9. do 12. týdne, validizovaná oxidem uhelnatým (CO) ve vydechaném vzduchu. Vareniclin byl

tabulka 2 Míra čtyřtýdenní dlouhodobé abstinence (4W-CQR) a trvalé abstinence (CA) po farmakoterapii

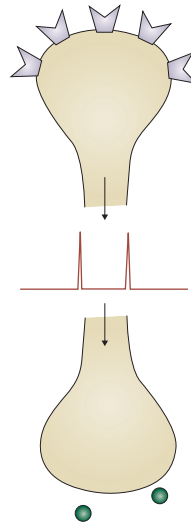
Léčba	Gonzales a spol. (n = 1 022)		Jorenby a spol. (n = 1 023)	
	4W-CQR	CA 9.–52. týden	4W-CQR	CA 9.–52. týden
Vareniclin	44,4 %	22,1 %	44,0 %	23,0 %
Bupropion	29,5 %	16,4 %	30,0 %	15,0 %
Placebo	17,7 %	8,4 %	17,7 %	10,3 %
OR vareniclin vs placebo	3,91 (p < 0,0001)	3,13 (p < 0,0001)	3,85 (p < 0,0001)	2,66 (p < 0,0001)
OR vareniclin vs bupropion	1,96 (p < 0,0001)	1,45 (p = 0,0640)	1,89 (p < 0,0001)	1,72 (p = 0,0062)

obrázek 2 Mechanismus účinku vareniclinu při odvykání kouření

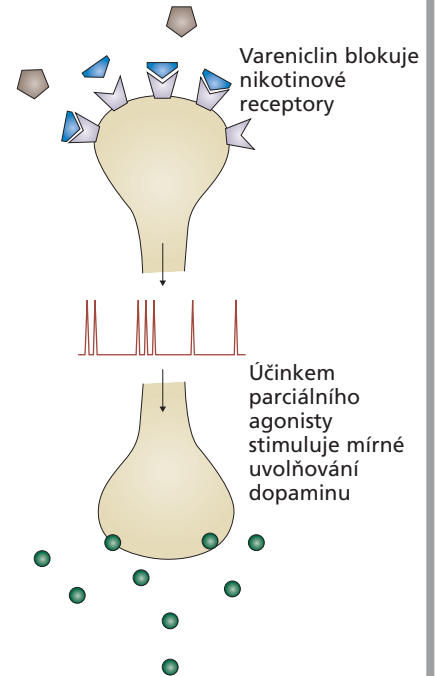
**A.** Nikotin z cigarety aktivuje nikotinové receptory, které stimulují aktivitu dopaminových neuronů a uvolňování dopaminu v oblasti nucleus accumbens



**B.** V případě prodloužené nikotinové abstinence receptory pro nikotin odpočívají (nejsou stimulovány) a uvolňování dopaminu v nucleus accumbens je sníženo, což způsobuje abstinенční příznaky a touhu po cigaretě.



**C.** Vareniclin nejenže blokuje nikotinové receptory (a brání tak navázání a působení nikotinu), ale také zajišťuje mírné uvolňování dopaminu (a snižuje tak touhu po cigaretě a abstinенční příznaky).



v obou studiích statisticky významně účinnější než bupropion i placebo. To, že obě studie vykázaly prakticky stejné výsledky, ačkoliv byly na sobě nezávislé, by mohlo svědčit pro správnost těchto výsledků.

Po 40týdenní fázi bez léčby byla klíčovým sekundárním cílovým parametrem v obou studiích míra trvalé abstinence (CA – continuous abstinence) v 52. týdnu. CA byla definována jako procento všech léčených subjektů, kteří nekouřili (ani jediný vdech z cigarety) od 9. do 52. týdne, a naměřený exhalovaný CO < 10 ppm. Míra 4W-CQR (9.–12. týden) a míra CA (9.–52. týden) z první<sup>7</sup> i druhé<sup>8</sup> studie jsou uvedeny v tabulce 2.

V obou studiích byla v období aktivní léčby významně snížena touha po kouření a abstinенční příznaky u pacientů užívajících vareniclin ve srovnání s placebem.

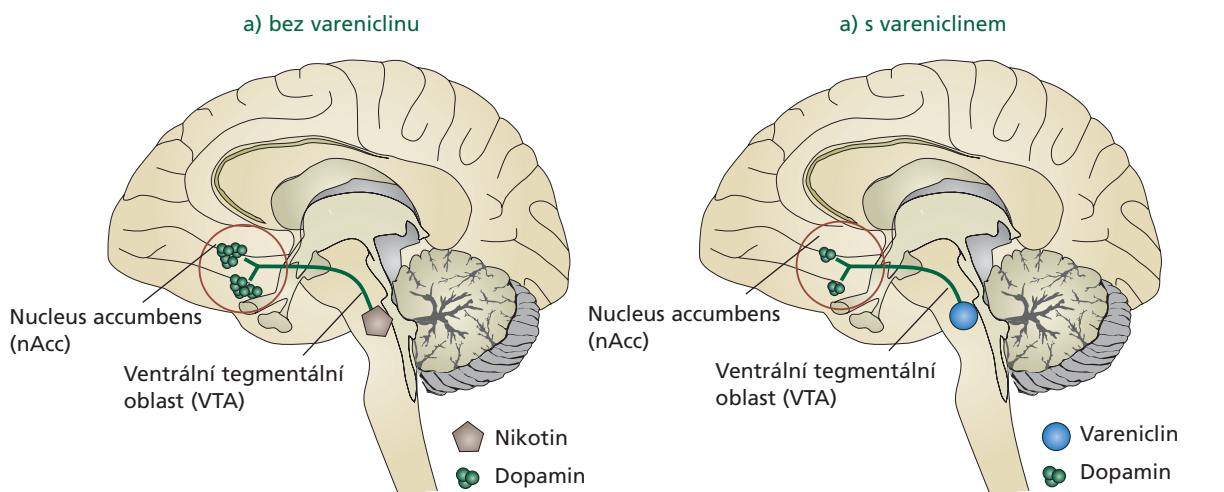
Třetí studie<sup>9</sup> vyhodnocovala vliv dalších 12 týdnů léčby vareniclinem na udržení abstinence. Pacienti v této studii (n = 1 927) dostávali nezaslepeně vareniclin v dávce 1 mg 2x denně po dobu 12 týdnů. Pacienti, kteří přestali do

12. týdne kouřit, byli poté randomizováni a užívali buď vareniclin (1 mg 2x denně), nebo placebo dalších 12 týdnů po celkovou dobu trvání studie 52 týdnů. Primárním cílovým parametrem byla míra trvalé abstinence od 13. do 24. týdne ve dvojitě zaslepené fázi studie, potvrzená vyšetřením CO. Klíčovým sekundárním cílovým parametrem byla míra CA ve 13. až 52. týdnu. Tato studie prokázala prospěšnost doplňkové 12týdenní léčby vareniclinem v porovnání s placebem. Pravděpodobnost udržení abstinence ve 24. týdnu, po dalších 12 týdnech léčby vareniclinem, byla 2,47x vyšší než u placebo (44 % vs 37 % placebo; p < 0,0001). Lepší výsledky pro CA oproti placebo byly zachovány až do 52. týdne (OR = 1,35; p = 0,0126). Výsledky shrnuje tabulka 3. Nezvykle vysoká abstinence u placebové skupiny souvisí jednak s uvedeným designem studie – tato skupina zahrnovala i pacienty, kteří 3 měsíce užívali vareniclin a teprve pak 3 měsíce placebo, jednak s intenzivní psycho-behaviorální podporou pro všechny (více než 30 návštěv během ročního trvání studie).

tabulka 3 Trvalá abstinence po léčbě vareniclinem ve studii Tonstada a spol.

	Vareniclin (n = 602)	Placebo (n = 604)	Rozdíl (95% CI)	OR (95% CI)
Trvalá abstinence 13.–24. týden	70,6 %	49,8 %	20,8 % (15,4–26,2 %)	2,47 (1,95–3,15)
Trvalá abstinence 13.–52. týden	44,0 %	37,1 %	6,9 % (1,4–12,5 %)	1,35 (1,07–1,70)

obrázek 3 Mechanismus účinku vareniclinu v mozku



## Bezpečnost a snášenlivost

### Předklinické údaje

Neklinické údaje z konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakované dávce, genotoxicity, fertility a embryofetálního vývoje neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. U potkaních samců, kterým byl podáván vareniclin po dobu dvou let, se objevil nárůst incidence hibernomu (benigní tumor z hnědé tukové tkáně) závislý na dávce. U potomků březích potkanů léčených vareniclinem byl pozorován pokles plodnosti a nárůst úlekové reakce na zvuky. Tyto účinky byly pozorovány pouze při expozicích dostatečně vyšších, než je maximální expozice pro člověka, což naznačuje nízkou relevanci pro klinické použití. Neklinické údaje ukazují, že vareniclin má návykové účinky, i když nižší než nikotin. V klinických studiích u lidí se ukázalo, že pravděpodobnost potenciálního zneužívání vareniclinu je malá.<sup>5</sup>

### Nežádoucí účinky

Odvykání kouření bývá samo o sobě spojeno s abstinenními příznaky, k nimž patří špatná nálada, dysforie či depresivní nálada, nespavost, podrážděnost, frustrace nebo hněv, úzkost, potíže s koncentrací, neklid, zvýšená chuť k jídlu s možným zvýšením hmotnosti. Bývá pozorována i snížená srdeční frekvence. Jsou to tedy problémy spojené s odvykáním od kouření, nikoliv s použitím farmakoterapie – naopak, farmakoterapie tyto příznaky zmírňuje. Studie s vareniclinem se nezaměřovaly na rozlišení mezi nežádoucími účinky spojenými se zkoumaným lékem a těmi, které mohou být způsobeny nedostatkem nikotinu.

Klinická hodnocení zahrnovala přibližně 4 000 pacientů léčených vareniclinem po dobu až jednoho roku (průměrná expozice 84 dnů). Případné nežádoucí účinky se objevily během prvního týdne léčby; jejich závažnost byla obvykle mírná až střední a v incidenci nežádoucích účinků nebyl žádný rozdíl vzhledem k věku, rase ani pohlaví.

U pacientů léčených doporučenou dávkou 1 mg 2x denně po ukončení úvodního titračního období byla jako nejčastější nežádoucí účinek hlášena nauzea (28,6 %). Ve většině případů se nauzea objevila v počátku léčby, byla mírně až středně těžká a jen výjimečně vedla k ukončení léčby.

Četnost přerušení léčby kvůli nežádoucím příhodám byla 11,4 % u vareniclinu oproti 9,7 % u placeba. Četnost přerušení léčby kvůli nejčastějším nežádoucím příhodám byla v této skupině následující: nauzea 2,7 % oproti 0,6 % u placeba, bolest hlavy 0,6 % oproti 1,0 % u placeba, nespavost 1,3 % oproti 1,2 % u placeba, a neobvyklé sny 0,2 % oproti 0,2 % u placeba.<sup>5</sup>

Zvýšení hmotnosti při léčbě vareniclinem bylo nižší než v placebové skupině.<sup>7</sup>

### Předávkování

V premarketingových klinických hodnoceních nebyl hlášen žádný případ předávkování. V případě předávkování je nutné podle potřeby zajistit standardní podpurná opatření. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin byl vareniclin vyloučen dialýzou, ale nejsou zkušenosti s dialýzou po předávkování.<sup>5</sup>

### Těhotenství a kojení

Údaje o podávání vareniclinu v těhotenství jsou nedostatečné. Studie se zvířaty prokázaly reprodukční toxicitu (viz výše). Potenciální riziko pro člověka není známo. Podávání vareniclinu v těhotenství se proto nedoporučuje.

Studie na zvířatech naznačují, že vareniclin je vylučován do mateřského mléka. Pro rozhodnutí, zda pokračovat v kojení, či jej ukončit, nebo zda pokračovat v léčbě vareniclinem, nebo zda tuto léčbu ukončit, je třeba vzít v úvahu prospěšnost kojení pro dítě a prospěšnost léčby vareniclinem pro matku.<sup>5</sup>

### Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Vareniclin může mít mírný nebo střední vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Může způsobovat závrať

a somnolenci, a tím ovlivňovat schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pacientům se nedoporučuje řídit, ovládat složitá zařízení nebo se věnovat jiným potenciálně nebezpečným činnostem, dokud si neověří, že vareniclin neovlivňuje jejich schopnost tyto činnosti provádět.<sup>5</sup>

### Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku přípravku.

### Zvláštní upozornění

Fyziologické změny vyvolané ukončením kouření, bez ohledu na eventuální farmakoterapii, mohou samy o sobě ovlivnit farmakokinetiku nebo farmakodynamiku některých léčiv, jejichž dávku bude možná nutné upravit (např. theophyllin, warfarin a inzulin). Jelikož kouření indukuje CYP1A2, může ukončení kouření způsobit zvýšení plazmatických koncentrací substrátů CYP1A2.

Ukončení kouření za pomoci farmakologické léčby i bez ní bylo spojeno se zhoršením základních psychiatrických onemocnění (např. deprese). U pacientů s anamnézou psychiatrického onemocnění je třeba dbát opatrnosti a pacienty patřičně poučit. Nejsou žádné klinické zkušenosti s použitím vareniclinu u pacientů s epilepsií.

Na konci léčby bylo vysazení vareniclinu spojeno se zvýšenou podrážděností, touhou po kouření, depresí a/nebo nespavostí až u 3 % pacientů. Lékař by měl pacienta patřičně poučit a projednat nebo zvážit potřebu postupného snižování dávky.<sup>5,6</sup>

### Lékové interakce

Vareniclin nemá žádné klinicky významné lékové interakce. Žádná úprava dávkování vareniclinu nebo současně podávaných léčivých přípravků uvedených níže není potřebná.

Studie *in vitro* nenaznačují, že by vareniclin ovlivňoval farmakokinetiku látek, které jsou primárně biotransformovány izoenzymy cytochromu P-450. Ukázaly rovněž, že vareniclin v terapeutických koncentracích neinhibuje humánní renální transportní proteiny. Proto léčivé látky vylučované renální sekrecí pravděpodobně nejsou vareniclinem ovlivněny.

**Metformin:** Vareniclin neovlivňoval farmakokinetiku metforminu. Metformin neměl žádný vliv na farmakokinetiku vareniclinu.

**Cimetidin:** Současné podávání cimetidinu a vareniclinu zvyšovalo systémovou expozici vareniclinu o 29 % z důvodu snížení renální clearance vareniclinu. Na základě těchto údajů se u pacientů s normální funkcí ledvin nebo u pacientů s mírným až středně závažným poškozením ledvin nedoporučuje dávku přípravku při souběžném podávání cimetidinu upravovat. U pacientů se závažným poškozením ledvin je nutné se souběžné léčby cimetidinem a vareniclinem vyvarovat.

**Digoxin:** Vareniclin neovlivňoval farmakokinetiku digoxinu v rovnovážném stavu.

**Warfarin:** Vareniclin neměnil farmakokinetiku warfarinu. Protrombinový čas (INR) nebyl vareniclinem ovlivněn.

Ukončení kouření samo o sobě může způsobovat změny farmakokinetiky warfarinu.

Pokud jde o použití s jinými léčivými přípravky pro odvykání kouření, vareniclin neovlivňoval farmakokinetiku bupropionu v rovnovážném stavu. Při souběžném podávání vareniclinu a transdermální nikotinové substituce kuřákům po dobu 12 dnů došlo ke statisticky významnému poklesu systolického krevního tlaku (průměrně o 2,6 mm Hg), měřeno poslední den studie. V této studii byla incidence nauzey, bolesti hlavy, zvracení, závratí, dyspepsie a únavy vyšší u kombinace než u samotného nikotinu.

**Alkohol:** Údaje o případných interakcích mezi alkoholem a vareniclinem jsou omezené.

Bezpečnost a účinnost vareniclinu v kombinaci s dalšími přípravky pro odvykání kouření nebyla zjišťována.<sup>5</sup>

### Dávkování a způsob podání

Obecně platí, že farmakoterapie závislosti na tabáku bude úspěšnější u kuřáků pevně rozhodnutých přestat a u těch, kteří mají navíc k dispozici další poradenství a podporu.

Vareniclin je určen pro perorální podání. Doporučená dávka je 1 mg vareniclinu 2x denně v návaznosti na jednodenní titraci:

- 1.–3. den: 0,5 mg 1x denně;
- 4.–7. den: 0,5 mg 2x denně;
- 8. den – konec léčby: 1 mg 2x denně

Dávkování odpovídá i trojí balení vareniclinu: pro zahájení léčby blistery s hliníkovou krycí fólií obsahující jeden průhledný blister s 11x 0,5 mg potahovanými tabletami a druhý průhledný blister se 14x 1 mg potahovanými tabletami v zatavené krabičce, pro další léčbu balení obsahují 28x 1 mg a 56x 1 mg.

Pacientům, kteří nesnášejí nežádoucí účinky vareniclinu, je možné dočasně nebo trvale snížit dávku na 0,5 mg 2x denně.

Pacient si stanoví datum, kdy chce přestat kouřit. Užívání vareniclinu by mělo začít 1–2 týdny před tímto datem.

Tablety vareniclinu se polykají celé a zapíjejí se vodou, s jídlem i bez jídla.

Pacienti by měli být vareniclinem léčeni po dobu 12 týdnů. U těch, kterým se podařilo přestat kouřit do konce 12. týdne, lze zvážit ještě další 12týdenní léčbu v dávce 1 mg 2x denně. U pacientů, kterým se nepodařilo přestat kouřit během úvodní léčby nebo kteří po úvodní léčbě znovu začali kouřit, nejsou k dispozici údaje o účinnosti další 12týdenní léčby. V léčbě závislosti na tabáku je riziko návratu ke kouření vyšší v období bezprostředně po ukončení farmakoterapie. U pacientů se zvýšeným rizikem relapsu je vhodné zvážit postupné snižování dávky. Obecně lze říci, že závislost na tabáku je onemocněním chronické, recidivující, a proto i farmakoterapie může či měla by být dlouhodobá.

U pacientů s mírným až středním poškozením ledvin není třeba dávku upravovat. U pacientů se středním poškozením ledvin, kteří zaznamenají nežádoucí účinky, jež špatně snášejí, je možné dávku snížit na 1 mg 1x denně. U pacientů se závažným poškozením ledvin (stanovená clearan-

ce kreatininu < 30 ml/min) je doporučená dávka vareniclinu 1 mg 1x denně. Je třeba začít s dávkou 0,5 mg 1x denně po dobu prvních 3 dnů a pak dávku zvýšit na 1 mg 1x denně. U pacientů v terminálním stadiu onemocnění ledvin není léčba vareniclinem doporučena vzhledem k nedostatečným klinickým zkušenostem.

U pacientů s poškozením jater ani u starších pacientů není třeba dávku upravovat (u starších pacientů posoudit funkci ledvin!).

S podáváním vareniclinu dětem a dospívajícím do 18 let nejsou doposud zkušenosti, a proto se nedoporučuje.<sup>5</sup>

## Diskuse a závěr

I když nemáme dlouhodobé zkušenosti s vareniclinem, dosavadní výsledky jsou velmi nadějný: vareniclin je jednak účinný (zdá se, že by mohl při dlouhodobé aplikaci až ztrojnásobit úspěšnost), jednak bezpečný – nevyskytly se dosud žádné závažné vedlejší nežádoucí účinky. Navíc je vareniclin nadějným lékem pro ty kuřáky, kteří jsou silně závislí na nikotinu (receptory  $\alpha 4\beta 2$ ).

I přes omezené zkušenosti již bylo vydáno doporučení léčby ve Velké Británii,<sup>10</sup> včetně analýzy, jež zjistila jasnou nákladovou účinnost této léčby.<sup>11</sup>

Závěry těchto doporučení shrnují:

- Vareniclin je nový lék vyvinutý specificky k léčbě závislosti na tabáku, neobsahuje nikotin.
- Snižuje potřebu kouřit a zabraňuje abstinenčním příznakům.
- V dosavadních studiích byl účinnější než bupropion a náhradní terapie nikotinem.
- Na rozdíl od těchto léků nesnižuje pravděpodobnost zvyšování hmotnosti po zanechání kouření.

- Psychobehaviorální podpora, která obecně zvyšuje pravděpodobnost abstinence, zvyšuje i účinnost vareniclinu. Doporučuje se týdenní frekvence návštěv během léčby.
- Jelikož podávání vareniclinu nebylo dosud dostatečně testováno u psychicky nemocných, doporučuje se u těchto pacientů podávat jej pouze při podrobném sledování.
- Jako u každého nového léku by pacienti měli být upozorněni, aby hlásili eventuální nežádoucí účinky.
- Vareniclin má být užíván 12 týdnů, ale je možné zvážit v indikovaných případech podávání dlouhodobější (dalších 12 týdnů).
- Zapití vareniclinu sklenicí vody většinou zabrání případné nauze, a večerní tableta po večeři namísto pozdě večer většinou zabrání neobvyklým snům nebo poruchám spánku.

Vzhledem k závažnosti dopadů kouření na mortalitu a morbiditu a vzhledem k chronické povaze závislosti na tabáku je potěšující, že kuřáci budou mít k dispozici nový lék. I když jistě nepomůže všem kuřákům a nepředstavuje zázračný prostředek,<sup>12</sup> zdá se, že je dosud neúčinnějším lékem – doufejme, že to potvrdí i české zkušenosti. Přehled o léčbě vareniclinem v rámci celkové léčby závislosti na tabáku byl u nás publikován v roce 2006<sup>13</sup> a doporučení léčby závislosti na tabáku byla publikována v roce 2005.<sup>13</sup> Další informace na webových stránkách [www.treatobacco.net](http://www.treatobacco.net) nebo česky na stránkách Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku [www.slzt.cz](http://www.slzt.cz). Informace o možnostech léčby v ČR jsou na [www.clzt.cz](http://www.clzt.cz) nebo na [www.dokurte.cz](http://www.dokurte.cz). Poslední uvedená stránka je určena veřejnosti a obsahuje i další údaje spojené s kouřením (vliv na zdraví, legislativa a další). Telefonní Linka pro odvykání kouření je k dispozici pro jakékoli dotazy týkající se užívání tabáku každý pracovní den 12–20 h na čísle 844 600 500 za místní hovorné z celé republiky.

## Literatura

- 1 Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950–2000. Oxford, UK, Oxford University Press 1994, update 2006, [www.deathsfromsmoking.net](http://www.deathsfromsmoking.net).
- 2 Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence, Clinical Practice Guideline, Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
- 3 West R, McNeill A, Raw M. Smoking cessation guidelines for health professionals: an update. *Thorax* 2000;55:987–99.
- 4 WHO Framework Convention on Tobacco Control, [www.fctc.org](http://www.fctc.org).
- 5 Champix SPC, European Medicines Agency (EMA). <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/champix/champix.htm> Accessed 27.12.06.
- 6 Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and Safety of the Novel Selective Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial

Agonist, Varenicline, for Smoking Cessation. *Arch Intern Med* 2006;166:1571–7.

- 7 Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:47–55.
- 8 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:56–63.
- 9 Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64–71.
- 10 Varenicline. Guidance for health Professional on a new prescription-only stop smoking medication. ASH, London, November 2006; [www.ash.org.uk](http://www.ash.org.uk).

11 Stapleton J. Is varenicline cost-effective enough to be funded by the NHS now?, [http://www.iop.kcl.ac.uk/opusweb/blob/downloads/locator/L\\_931\\_Varenicline\\_NHS\\_CE.pdf](http://www.iop.kcl.ac.uk/opusweb/blob/downloads/locator/L_931_Varenicline_NHS_CE.pdf).

- 12 Klesges RC, Johnson KC, Somes C. Varenicline for smoking cessation. Definite promise but no panacea. *JAMA* 2006; 296:94–5.
- 13 Králíková E. Nový lék závislosti na tabáku: vareniclin, parciální agonista  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholin-nikotinových receptorů. *Čas Lék Čes* 2006;145:832–4.
- 14 Králíková E, Býma S, Cífková R, et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. *Čas Lék Čes* 2005;144:327–33, <http://www.cls.cz/archiv/clsKralikova.pdf>.